



(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : B01L 3/00	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/01221 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 14. Januar 1999 (14.01.99)
---	-----------	---

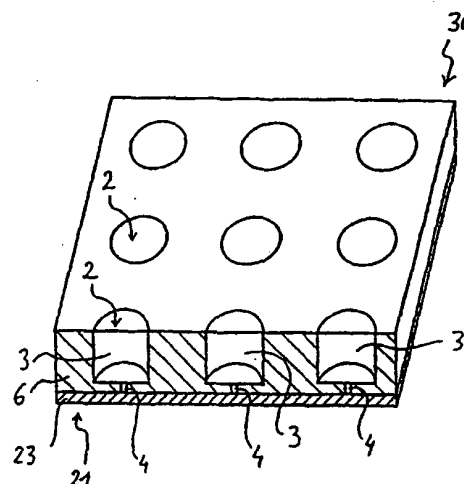
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/03953</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 29. Juni 1998 (29.06.98)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 197 27 509.5 30. Juni 1997 (30.06.97) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): INSTITUT FÜR MIKROTECHNIK MAINZ GMBH [DE/DE]; Carl-Zeiss-Strasse 18-20, D-55129 Mainz (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): EHRFELD, Wolfgang [DE/DE]; Kehlweg 22, D-55124 Mainz (DE). WEBER, Lutz [DE/DE]; Hauptstrasse 9, D-55288 Gabsheim (DE). POMMERSHEIM, Rainer [DE/DE]; Elsa-Brandström-Strasse 77, D-55124 Mainz (DE). KONRAD, Renate [DE/DE]; Hauptstrasse 127b, D-65843 Sulzbach (DE). NIGGEMANN, Monika [DE/DE]; Auf der Bitz 30, D-55270 Ober-Olm (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: INSTITUT FÜR MIKROTECHNIK MAINZ GMBH; Carl-Zeiss-Strasse 18-20, D-55129 Mainz (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: CA, CN, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>
---	--

(54) Title: MICRO-REACTION VESSEL, ARRANGEMENT OF MICRO-REACTION VESSELS AND METHOD FOR DISCHARGING A LIQUID THEREFROM

(54) Bezeichnung: MIKROREAKTIONSGEFÄSS, ANORDNUNG VON MIKROREAKTIONSGEFÄSSEN SOWIE VERFAHREN ZUR ABGABE EINER FLÜSSIGKEIT AUS DEN SELBEN

(57) Abstract

The invention relates to a micro-reaction vessel, an arrangement of micro-reaction vessels and to a method for discharging a liquid contained in a micro-reaction vessel or arrangement of micro-reaction vessels. The bottom of the micro-reaction vessel is designed in such a way as to create an outlet solely due to the effect of an external force e.g. the impact of compressed air and/or by supplying local heat possibly by means of an electric resistance heater, and to enable a liquid in the reaction chamber(3) to be discharged. The outlet duct is therefore closed by a stopper or by a layer (23) located on the underside(21) of the bottom and acting as a burst plate. It is also possible to include notches in the outlet duct as break-points or indents in the outlet duct. One advantage of the invention is that devices such as pipettes are not required to transfer the contents of the micro-reaction vessel. The invention also relates to arrangements(30) of micro-reaction vessels in a row or in lines and columns in the form of a matrix similar to known tier plates. The arrangement can also comprise liquid-connected micro-reaction vessels which are joined to each other by means of junction canals.



(57) Zusammenfassung

Beschrieben werden ein Mikroreaktionsgefäß, Anordnungen von Mikroreaktionsgefäßen sowie ein Verfahren zur Abgabe einer Flüssigkeit aus einem Mikroreaktionsgefäß oder einer Anordnung von Mikroreaktionsgefäßen. Der Boden des Mikroreaktionsgefäßes ist so ausgebildet, daß erst durch das Einwirken einer äußeren Kraft, beispielsweise eines Druckluftstoßes, oder/und lokale Wärmezufuhr, beispielsweise mittels einer elektrischen Widerstandsheizung, eine Auslaßöffnung erzeugt und damit eine sich in der Reaktionskammer (3) befindende Flüssigkeit abgegeben werden kann. Hierzu ist der Auslaßkanal (4) mit einem Propfen oder einer sich an der Unterseite (21) des Bodens befindenden Schicht (23), die als Berstcheibe dient, verschlossen. Es ist auch möglich, im Bereich des Auslaßkanals Einkerbungen als Sollbruchstellen oder Einschnitte vorzusehen. Ein Vorteil ist, daß keine Vorrichtungen, wie Pipetten, notwendig sind, um den Inhalt des Mikroreaktionsgefäßes zu überführen. Des weiteren werden Anordnungen (30) von Mikroreaktionsgefäßen in einer Reihe oder in Zeilen und Spalten in Form einer Matrix, in der Art bekannter Titerplatten, beschrieben. Die Anordnung kann auch über seitliche Verbindungskanäle fluidisch untereinander verbundene Mikroreaktionsgefäße umfassen.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

MIKROREAKTIONSGEFÄß, ANORDNUNG VON MIKROREAKTIONSGEFÄßEN SOWIE VERFAHREN ZUR ABGABE EINER FLÜSSIGKEIT AUS DEN SELBEN

Beschreibung

Die Erfindung betrifft Mikroreaktionsgefäße, deren Anordnungen sowie ein Verfahren zur Abgabe einer Flüssigkeit aus einem Mikroreaktionsgefäß oder einer Anordnung von Mikroreaktionsgefäßen.

In der Biochemie und der pharmazeutischen Wirkstoffforschung werden, insbesondere unter Anwendung der Konzepte der kombinatorischen Chemie, kleinste Mengen biochemisch aktiver Substanzen umgesetzt bzw. auf deren Wirksamkeit getestet. Angestrebt wird eine Umsetzung einer großen Anzahl von Proben in möglichst kurzer Zeit, was mit einer minimalen Anzahl an Arbeitsschritten bei gleichzeitiger Automatisierung verbunden ist.

Zur Umsetzung einer großen Anzahl kleiner Stoffmengen werden zur Zeit Titerplatten verwendet, die Vertiefungen aufweisen, in die Substanzen hineinpipettiert werden und miteinander reagieren. Zum Überführen der Reaktionsprodukte in beispielsweise andere Titerplatten ist es erforderlich, die Inhalte der Vertiefungen in Pipetten aufzunehmen. Es ist auch bekannt, dünne Stäbe in die Vertiefungen der Titerplatte zu bewegen, um so die anhaftenden Substanzen in andere Gefäße zu überführen. Die Verwendung solcher zusätzlicher Vorrichtungen, wie Pipetten oder Stäbe, zur Überführung der Reaktionsprodukte aus einer Titerplatte in eine andere ist jedoch mit Nachteilen verbunden. So bedeuten zusätzliche Vorrichtungen zusätzliche Arbeitsschritte, eine Gefahr der Probenverunreinigung sowie ein Verlust an Probenmenge.

Hierzu wird in der WO 97/15394 eine Titerplatte beschrieben, deren Ausnehmungen eine vergleichsweise große Einfüllöffnung und eine kleine Auslaßöffnung aufweisen. Die Flüssigkeit wird durch die Oberflächenspannung am Ausfließen gehindert. Durch einen Gasdruckstoß kann die Flüssigkeit durch die Auslaßöffnung abgegeben werden.

Die WO 92/02303 beschreibt eine Titerplatte, deren Ausnehmungen durch eine poröse Membran abgeschlossen sind, die die Flüssigkeit zurückhält. Erst durch Aufgabe eines Gasdruckstoßes wird die Flüssigkeit ausgegeben.

Ein Nachteil solcher Titerplatten ist, daß ein Auskristallisieren der gelösten Bestandteile zu einem Verschuß der Auslaßöffnungen bzw. der Membranporen

führen kann. Ein weiterer Nachteil ist, daß die Dimensionierung der Auslaßöffnungen bzw. der Membranporen von der Oberflächenspannung der jeweiligen Flüssigkeit abhängt.

Aufgabe der Erfindung ist es, Mikroreaktionsgefäße und Anordnungen solcher Mikroreaktionsgefäße bereitzustellen, die eine Abgabe einer Flüssigkeit auf eine einfache Art erlauben, ohne hierfür Vorrichtungen verwenden zu müssen, die mit dem Inhalt des Mikroreaktionsgefäßes in Kontakt kommen, und die die zuvor genannten Nachteile bekannter Titerplatten nicht aufweisen. Weiterhin ist es Aufgabe der Erfindung ein entsprechendes Verfahren zur Abgabe einer Flüssigkeit aus einem Mikroreaktionsgefäß oder einer Anordnung von Mikroreaktionsgefäßen bereitzustellen.

Diese Aufgabe wird mit einem Mikroreaktionsgefäß gemäß den Merkmalen des Patentanspruchs 1, mit Anordnungen von Mikroreaktionsgefäßen gemäß den Merkmalen des Patentanspruchs 17 sowie 22 und mit einem Verfahren gemäß dem Merkmal des Anspruchs 23 gelöst. Vorteilhafte Ausgestaltungen sind Gegenstand der Unteransprüche.

Der Boden des mindestens eine Einfüllöffnung und eine Reaktionskammer umfassenden Mikroreaktionsgefäßes ist derart ausgebildet, daß mindestens eine Auslaßöffnung durch Einwirken einer äußeren Kraft oder/ und lokale Wärmezufuhr erzeugbar ist.

Dieser Lösung liegt der allgemeine Erfindungsgedanke zugrunde, daß das Mikroreaktionsgefäß zunächst keine Auslaßöffnungen aufweist, und daß erst durch Einwirken einer äußeren Kraft oder/ und lokale Wärmezufuhr mindestens eine Auslaßöffnung gebildet wird.

Mit dem erfindungsgemäßen Mikroreaktionsgefäß ist es daher möglich, verschiedene Substanzen, vorzugsweise Flüssigkeiten, durch die Einfüllöffnung dosiert hinzuzugeben, miteinander in der Reaktionskammer reagieren zu lassen und durch die zu erzeugende Auslaßöffnung in beispielsweise eine Vertiefung einer sich unter dem Mikroreaktionsgefäß befindlichen Titerplatte abzugeben. Diese teilweise oder vollständige Überführung des Inhalts des Mikroreaktionsgefäßes bedarf keiner Vorrichtung, die mit dem Inhalt des Mikroreaktionsgefäßes in Kontakt kommt. Eine Gefahr der Verunreinigung

sowie des Verlusts des Inhalts des Mikroreaktionsgefäßes wird dadurch minimiert. Da die Auslaßöffnung erst erzeugt wird, besteht auch kein Problem des Verschlusses durch Auskristallisieren.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform ist die Auslaßöffnung durch einen über die Einfüllöffnung eingeleiteten Gasdruckstoß als äußere Kraft erzeugbar. Mit Einleitung des Gasdruckstoßes und Bildung der Auslaßöffnung wird auch die sich in der Kammer befindliche Flüssigkeit teilweise oder vollständig abgegeben. Als äußere Kraft kann auch eine Art Stempel vorgesehen sein, der vorzugsweise an der Unterseite des Bodens des Mikroreaktionsgefäßes angreift.

Nach einer ersten vorteilhaften Variante ist mindestens ein sich im Boden des Mikroreaktionsgefäßes befindlicher Auslaßkanal durch ein als Pfropfen dienendes Material verschlossen, das sich durch Einwirken einer Kraft, wie eines Druckluftstoßes, entfernen läßt. Bevorzugt sind hierzu plastische, elastische oder hochviskose Materialien vorgesehen.

Nach einer zweiten vorteilhaften Variante weist das Mikroreaktionsgefäß mindestens einen Auslaßkanal auf, der zur Unterseite des Bodens des Mikroreaktionsgefäßes mit einer dünnen Schicht abgedeckt ist. Auch die gesamte Unterseite des Mikroreaktionsgefäßes kann mit dieser Schicht bedeckt sein. Diese Schicht kann durch Kleben, Verschmelzen oder durch Adhäsionskräfte an der Unterseite des Bodens des Mikroreaktionsgefäßes gehalten sein. Vorteilhaft kann die dünne Schicht einstückiger Bestandteil zumindest des Bodens des Mikroreaktionsgefäßes sein. Bevorzugt ist eine dünne Schicht dünner als 100 µm, insbesondere dünner als 10 µm. Durch das Einwirken einer Kraft, beispielsweise eines Druckluftstoßes, wird die dünne Schicht in der Art einer Berstscheibe zerstört oder löst sich von der Unterseite des Bodens des Mikroreaktionsgefäßes ab, um so die Auslaßöffnung zu erzeugen. Es ist jedoch auch denkbar, daß durch einen an der Unterseite des Bodens angreifenden Stempel der Boden soweit ausgelenkt wird, daß die dünne Schicht reißt. Vorteilhaft ist der Stempel hierbei so gestaltet, beispielsweise als Hohlzylinder, und der Angriffspunkt so gewählt, daß der Stempel nicht mit dem Inhalt der Reaktionskammer in Kontakt kommt.

Gemäß einer dritten Ausführungsvariante weisen die Unterseite und/ oder die Oberseite des Bodens des Mikroreaktionsgefäßes eine oder mehrere Sollbruchstellen, beispielsweise Einkerbungen, auf. An diesen Stellen öffnen sich unter Einwirkung einer Kraft, beispielsweise mittels eines von unten angreifenden Stempels, eine oder mehrere Auslaßöffnungen.

Eine vierte Ausführungsvariante sieht vor, daß der Boden des Mikroreaktionsgefäßes an der Stelle der zu erzeugenden Auslaßöffnung einen oder mehrere Einschnitte aufweist, die den Boden von der Unterseite bis zur Oberseite teilweise oder vollständig durchtrennen. Unter Krafteinwirkung vom Innern des Mikroreaktionsgefäßes auf die Oberseite des Bodens, wölbt sich der Boden, wodurch im Bereich des Einschnittes die Auslaßöffnung in Form eines Spaltes geöffnet wird. Es ist auch denkbar durch Krafteinwirkung auf die Unterseite des Bodens des Mikroreaktionsgefäßes, beispielsweise mittels eines Hohlzylinders als Stempel, den Boden in Richtung der Kammer des Mikroreaktionsgefäßes zu wölben und so die Auslaßöffnung zu erzeugen. Weist das Material des Bodens elastische Eigenschaften auf, so läßt sich die Auslaßöffnung reversibel öffnen und schließen.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform ist die Auslaßöffnung durch lokale Wärmezufuhr mittels elektrischer Energie erzeugbar. Dies kann durch eine äußere Kraft, beispielsweise einen über die Einfüllöffnung eingeleiteten Gasdruckstoß, unterstützt werden.

Eine erste Ausführungsvariante sieht hierzu vor, daß das Mikroreaktionsgefäß im Bereich der zu erzeugenden Öffnung zwei auf der Unterseite des Bodens oder im Boden selbst angeordnete, zueinander beabstandete, eine elektrische Funkenstrecke bildende Elektroden aufweist. Durch Anlegen einer ausreichend hohen Spannung kommt es zu einer Funkenbildung zwischen den beiden Elektroden und damit zu einer raschen, starken Temperaturerhöhung in diesem Bereich.

Bei einer zweiten Ausführungsvariante ist im Bereich der zu erzeugenden Öffnung mindestens ein Heizwiderstand auf der Unterseite des Bodens oder im Boden selbst angeordnet. Der elektrische Heizwiderstand ist mit elektrischen Zuführungen verbunden. Bei Durchfluß eines elektrischen Stromes durch den

Heizwiderstand kommt es dort zur lokalen Temperaturhöhung des Bodens des Mikroreaktionsgefäßes.

Die Elektroden, Heizwiderstände bzw. elektrischen Zuführungen können vorteilhaft mittels Dünnschichttechniken aufgebracht werden, beispielsweise auf den Boden des Mikroreaktionsgefäßes oder der Anordnung von Mikroreaktionsgefäßen aufgedruckt werden.

Durch lokale Wärmezufuhr, vorzugsweise gemäß einer der beiden zuvor beschriebenen Ausführungsvarianten, in Verbindung mit einer der oben aufgeführten vier Ausführungsvarianten zur Ausgestaltung des Bodens des Mikroreaktionsgefäßes ist auf einfache Art und Weise eine Auslaßöffnung erzeugbar.

So kann der Auslaßkanal durch ein als Pfropfen dienendes Material verschlossen sein, das bei Erwärmen erweichbar und, gegebenenfalls unterstützt durch einen Gasdruckstoß, aus dem Auslaßkanal entfernbar ist.

In Verbindung mit der Ausführungsvariante, die eine den Auslaßkanal abdeckende dünne Schicht vorsieht, ist diese Schicht vorzugsweise derart beschaffen, daß sie bei Wärmezufuhr an dieser Stelle reißt, schmilzt oder zersetzt wird. Dies kann beispielsweise eine dünne Kunststoffschicht sein. In Verbindung mit der dritten Ausführungsvariante kann dies durch Sollbruchstellen unterstützt werden.

Die vierte Ausführungsvariante mit Einschnitten im Boden des Mikroreaktionsgefäßes kann ebenfalls mit der Ausführungsform, die lokale Erwärmung vorsieht, kombiniert werden. So kann der Boden im Bereich der Einschnitte derart ausgestaltet sein, daß bei Erwärmung durch thermische Ausdehnung eine Auslaßöffnung in Form eines Spalts geöffnet wird.

Die Reaktionskammer des Mikroreaktionsgefäßes kann derart gestaltet sein, daß sie in etwa den gleichen Durchmesser wie die Einfüllöffnung aufweist. So kann eine zylindrische Form der Kammer vorgesehen sein, die sich an dem der Einfüllöffnung gegenüberliegenden Ende kegelförmig auf den Durchmesser des Auslaßkanals verjüngt. Die Reaktionskammer kann auch einen größeren Durchmesser als die Einfüllöffnung aufweisen. So hat eine kugelförmig geformte

Kammer den Vorteil einer geringeren Verdunstung sowie einer verringerten Gefahr des Verspritzens beim Hinzugeben von Flüssigkeiten.

Für wäßrige Systeme eignen sich bevorzugt Einfüllöffnungen mit einem Durchmesser von 100 μm bis 2 mm. Solche Mikroreaktionsgefäße können beispielsweise ein Kammervolumen von 1 μl bis 500 μl aufweisen. Je nach Anwendung können auch andere Maße für die Durchmesser und Kammervolumen verwendet werden.

Für manche zu dosierende Flüssigkeiten kann es zur Tropfenbildung von Vorteil sein, wenn die zu erzeugende Auslaßöffnung zu einer Spitze ausgeformt ist. Es kann auch von Vorteil sein, wenn die Auslaßöffnung sich nach außen kegelartig erweitert.

Des weiteren kann in der Kammer oder zwischen Kammer und Auslaßkanal ein Sieb oder ein Filter angebracht sein, so daß bei Beaufschlagung der Kammer mit einem Druckluftstoß mit der Abgabe der Flüssigkeit durch die Auslaßöffnung gleichzeitig eine Abtrennung von festen Bestandteilen erfolgt.

Das Mikroreaktionsgefäß besteht vorzugsweise aus einem Material, das gegenüber den verwendeten Flüssigkeiten chemisch inert ist sowie sich biokompatibel gegenüber den verwendeten biochemischen Substanzen verhält. So eignen sich vorzugsweise Kunststoffe, die beispielsweise Polycarbonat, Polyethyletherketon, cyclische Olefin-Copolymere, Polymethylmethacrylat oder Gemische hiervon umfassen.

Bevorzugt ist das Mikroreaktionsgefäß ein einstückiger Formenkörper aus Kunststoff. Die Verwendung von mikrotechnisch hergestellten Formeinsätzen bei der Herstellung, beispielsweise im Spritzgußverfahren, ermöglicht die erforderliche hohe Präzision.

Um eine einfache Verbindung der Mikroreaktionsgefäße miteinander zu erlauben, weisen diese vorteilhaft Verbindungselemente, wie Steck- oder/ und Rastelemente, auf.

Der unabhängige Patentanspruch 17 betrifft eine Anordnung von mehreren erfindungsgemäßen Mikroreaktionsgefäßen nebeneinander in einer Reihe oder

in Zeilen und Spalten in Form einer Matrix. Mit solchen Anordnungen läßt sich eine große Anzahl von Proben gleichzeitig handhaben.

Vorteilhaft weist die matrixartige Anordnung die gleiche Anzahl an Kammern, beispielsweise 96, 384 oder 864, und die gleiche Außenabmessung wie handelsübliche Titerplatten auf. Damit wird eine automatisierte Handhabung unter Einsatz handelsüblicher Vorrichtungen ermöglicht.

Die Anordnung kann aus einzelnen Mikroreaktionsgefäßen oder Anordnungen, wie Reihen, von Mikroreaktionsgefäßen bestehen, die lösbar oder unlösbar miteinander verbunden sind. Eine lösbare Verbindung wird beispielsweise über Rast- oder/ und Steckelemente ermöglicht. Mittels Kleben oder Schweißen wird eine unlösbare Verbindung erreicht. Gemäß einer anderen Variante sind die Mikroreaktionsgefäße einstückiger Bestandteil der Anordnung. So kann beispielsweise die Anordnung aus einem einzigen durch Spritzguß hergestellten Formenkörper bestehen.

Diese Anordnung kann auch Mikroreaktionsgefäße umfassen, die im Bereich der zu erzeugenden Auslaßöffnungen auf der Unterseite des Bodens oder im Boden selbst angeordnete elektrische Heizwiderstände oder zueinander beabstandete, jeweils eine elektrische Funkenstrecke bildende Elektroden aufweist. Hierzu weist die Anordnung elektrische Kontakte auf, die über elektrische Zuführungen mit den Heizwiderständen bzw. Elektroden verbunden sind. Ist die Anordnung eine Titerplatte, so können diese elektrischen Kontakte beispielsweise seitlich, auf der Oberseite oder der Unterseite angeordnet sein. Über eine elektrische Ansteuereinheit können damit gezielt einzelne Auslaßöffnungen erzeugt werden.

Die weitere erfindungsgemäße Anordnung gemäß Anspruch 22 weist mindestens ein erfindungsgemäßes Mikroreaktionsgefäß und mindestens ein weiteres Mikroreaktionsgefäß auf, das eine Einfüllöffnung und eine Reaktionskammer umfaßt, wobei das erfindungsgemäße Mikroreaktionsgefäß und das weitere Mikroreaktionsgefäß jeweils mindestens einen seitlichen Verbindungskanal aufweisen, über den die mindestens zwei Mikroreaktionsgefäße fluidisch untereinander verbunden sind.

Durch die fluidische Verbindung mindestens zweier Mikroreaktionsgefäße können auch Reaktionen in mehreren Schritten mit mehreren Reaktionspartnern in einer einzigen Anordnung von Mikroreaktionsgefäßen durchgeführt werden. So lassen sich Zwischenprodukte zur Einbeziehung in Folgereaktionen über die seitliche Verbindung von einem Mikroreaktionsgefäß in ein anderes überführen und dort mit einem weiteren Edukt umsetzen. Anschließend läßt sich der Inhalt der Reaktionskammer aus dem erfindungsgemäßen Mikroreaktionsgefäß gemäß einer der oben beschriebenen Methoden, beispielsweise mittels eines Gasdruckstoßes, ausgeben. Die Überführung des Inhalts einer Reaktionskammer in eine andere über seitliche Verbindungskanäle kann ebenfalls über einen Gasdruckstoß erfolgen.

Hierbei sind unterschiedliche Ausführungsformen realisierbar, die sich in der Anzahl und der Art der Anordnung der Verbindungskanäle, Auslaßöffnungen und der Gestalt der Kammer unterscheiden. Bevorzugt sind Anordnungen, bei denen die Verbindungskanäle in den unteren Bereich der Reaktionskammer münden, um so ein restloses Entleeren der Reaktionskammer zu ermöglichen.

Das Verfahren zur Abgabe einer Flüssigkeit aus einem Mikroreaktionsgefäß oder einer Anordnung von Mikroreaktionsgefäßen sieht gemäß Anspruch 23 vor, daß durch Einwirken einer äußeren Kraft oder/ und durch lokale Wärmezufuhr mindestens eine Auslaßöffnung erzeugt wird. Hierzu sind die Mikroreaktionsgefäße und deren Anordnungen gemäß der Ansprüche 1 bis 22 besonders geeignet.

Bevorzugt ist als äußere Kraft ein Gasdruckstoß vorgesehen, der die Auslaßöffnung erzeugt und die Flüssigkeit zumindest teilweise abgibt.

Die Erzeugung einer Auslaßöffnung durch lokale Erwärmung wird bevorzugt durch Erweichen, Schmelzen oder Zerstören einer dünnen Kunststoffschicht erzielt. Vorteilhaft wird hierzu die Wärme lokal durch eine elektrische Widerstandsheizung oder eine elektrische Entladung zugeführt.

Beispielhafte Ausführungsformen werden nachfolgend anhand der schematischen Zeichnungen näher erläutert:

Figur 1

ein Mikroreaktionsgefäß mit einem Pfropfen im Auslaßkanal im Querschnitt von der Seite,

Figur 2

ein Mikroreaktionsgefäß mit einer dünnen Schicht auf der Unterseite des Bodens im Querschnitt von der Seite,

Figur 3

ein Mikroreaktionsgefäß, bei dem die dünne Schicht einstückiger Bestandteil des Bodens ist, im Querschnitt von der Seite,

Figur 4

ein Mikroreaktionsgefäß mit Sollbruchstellen im Boden im Querschnitt von der Seite,

Figur 5a

ein Mikroreaktionsgefäß mit einem Einschnitt im Boden im Querschnitt von der Seite,

Figur 5b

das Mikroreaktionsgefäß nach Figur 5a im Querschnitt von oben.

Figur 6

eine matrixartige Anordnung von Mikroreaktionsgefäßen in perspektivischer Darstellung geschnitten von der Seite,

Figur 7a - c

drei über Verbindungskanäle fluidisch untereinander verbundene Mikroreaktionsgefäße im Querschnitt von der Seite,

Figur 8

ein Mikroreaktionsgefäß mit einem elektrischen Heizwiderstand im Querschnitt von der Seite,

Figur 9a und 9b

ein Mikroreaktionsgefäß mit einem elektrischen Heizwiderstand in Draufsicht von unten,

Figur 9c

ein Mikroreaktionsgefäß mit beabstandeten Elektroden in Draufsicht von unten,

Figur 10

eine Mikroreaktionsgefäß mit beabstandeten Elektroden im Querschnitt von der Seite,

Figur 11a

eine Anordnung von 3x3 Mikroreaktionsgefäßen mit elektrischen Kontakten in perspektivischer Darstellung,

Figur 11b

die Anordnung nach Figur 11a in Draufsicht von unten.

Figur 1 zeigt ein Mikroreaktionsgefäß 1 bei dem der Boden einen die Oberseite 20 mit der Unterseite 21 verbindenden Auslaßkanal 4 aufweist, wobei sich in dem Auslaßkanal 4 ein Pfropfen 22 befindet. Durch einen über die Einfüllöffnung 2 eingeleiteten Gasdruckstoß kann der Pfropfen 22 zur Unterseite 21 des Bodens herausgedrückt werden, womit eine Auslaßöffnung 5 erzeugt wird und eine Abgabe einer sich in der Kammer 3 befindenden Flüssigkeit erfolgt.

In Figur 2 ist der Auslaßkanal 4 durch eine sich auf der Unterseite 21 des Bodens des Mikroreaktionsgefäßes 1 befindende dünne Schicht 23 verschlossen, die beispielsweise eine auflaminierte dünne Kunststoffolie sein kann. Diese Schicht 23 kann auch einstückiger Bestandteil des Bodens sein, wie dies in Figur 3 dargestellt ist. Die Schicht 23 ist vorzugsweise so dünn, daß sie unter Einwirkung, beispielsweise eines Gasdruckstoßes, in der Art einer Berstscheibe zerstört wird und damit eine Auslaßöffnung gebildet wird.

Figur 4 zeigt ein Mikroreaktionsgefäß 1 mit Einkerbungen 24 in der Oberseite 20 und der Unterseite 21 des Bodens. Diese einen mittleren Bereich 26 umgebenden Einkerbungen 24 stellen Sollbruchstellen dar. Unter Einwirkung

einer äußeren Kraft ist der mittlere Bereich 26 vom übrigen Boden trennbar, wodurch ein Auslaßkanal 4 mit einer Auslaßöffnung 5 gebildet wird.

Ein Mikroreaktionsgefäß mit zwei den Boden von der Oberseite 20 bis zur Unterseite 21 durchdringenden Einschnitten 25 ist in den Figuren 5a und 5b dargestellt. Figur 5a zeigt das Mikroreaktionsgefäß im Querschnitt von der Seite, wobei ein Schnitt 25 zu erkennen ist. Figur 5b zeigt die Oberseite 20 des Bodens des Mikroreaktionsgefäßes mit zwei sich kreuzenden Einschnitten 25 sowie die Wand 6 des Mikroreaktionsgefäßes 1 im Schnitt von oben. Durch das Einwirken einer Kraft von einer Seite des Bodens wölbt dieser sich zu der anderen Seite unter Freigabe eines als Auslaßkanal 4 dienenden Spaltes entlang der Einschnitte 25 und damit unter Bildung einer Auslaßöffnung 5.

Eine einstückige matrixartige Anordnung 30 von Mikroreaktionsgefäßen ist in Figur 6 dargestellt, wobei eine Zeile von Mikroreaktionsgefäßen 1 von der Seite im Querschnitt gezeigt ist. Solche in der Art bekannter Titerplatten angeordnete Mikroreaktionsgefäße erlauben eine einfache Handhabung einer großen Anzahl von Substanzen unter gleichen Bedingungen. Die hier dargestellten Mikroreaktionsgefäße entsprechen dem Mikroreaktionsgefäß nach Figur 2 mit einer sich auf der Unterseite 21 des Bodens befindlichen dünnen Schicht 23. Für solch eine Anordnung können jedoch auch andere erfindungsgemäße Mikroreaktionsgefäße verwendet werden. Der Inhalt einzelner Mikroreaktionsgefäße kann beispielsweise durch gezielte Beaufschlagung einzelner Einfüllöffnungen 2 mit Druckluftstößen abgegeben werden. Hierzu wird durch den Druckluftstoß die dünne Schicht im Bereich des jeweiligen Auslaßkanals 4 in der Art einer Berstscheibe zerstört.

Eine Anordnung von drei Mikroreaktionsgefäßen 1, 10a, 10b ist in den Figuren 7a - c dargestellt. Das mittlere Mikroreaktionsgefäß 1 stellt ein erfindungsgemäßes Mikroreaktionsgefäß in der Art eines Mikroreaktionsgefäßes nach Figur 2 mit einer dünnen Schicht 23 auf der Unterseite 21 des Bodens dar. Dieses ist über zusätzliche Verbindungskanäle 7 und 9 mit den beiden Verbindungskanälen 14 bzw. 13 der seitlich angeordneten Mikroreaktionsgefäße 10a, 10b verbunden. Des weiteren weist das mittlere Mikroreaktionsgefäß 1 am Boden der Reaktionskammer 3 einen Auslaßkanal 4 auf, der zu der an der Unterseite des mittleren Mikroreaktionsgefäßes 1 befindlichen dünnen Schicht 23 führt.

Über die Einfüllöffnung 11a des in Figur 7a links angeordneten Mikroreaktionsgefäßes 10a können Substanzen bzw. Flüssigkeiten hinzugegeben werden, die miteinander in der Kammer 12a reagieren. Durch Beaufschlagung der Kammer 12a des linken Mikroreaktionsgefäßes 10 mit einem Druckluftstoß P, der hier als großer Pfeil über der Einfüllöffnung 11a angedeutet ist, kann der Inhalt der Kammer 12a über die Verbindungskanäle 13, 9 in die Kammer 3 des mittleren Mikroreaktionsgefäßes 1 befördert werden. Die Fließrichtung ist durch einen kleinen Pfeil unterhalb des Mikroreaktionsgefäßes 10a angedeutet. Hierbei kann es vorteilhaft sein, gleichzeitig das rechte Mikroreaktionsgefäß 10b auch mit einem Druckluftstoß zu beaufschlagen.

Beaufschlagt man gleichzeitig das linke Mikroreaktionsgefäß 10a über die Einfüllöffnung 11a, sowie das mittlere Mikroreaktionsgefäß 1 über die Einfüllöffnung 2 mit einem Druckluftstoß, so kann der Inhalt des linken Mikroreaktionsgefäßes 1 in das mittlere Mikroreaktionsgefäß 1 und von dort in das rechte Mikroreaktionsgefäß 10b befördert werden (Figur 7b).

Werden alle drei Mikroreaktionsgefäße 1, 10a, 10b durch die Einfüllöffnungen 2, 11a, 11b mit einem Druckluftstoß beaufschlagt, kann der Inhalt des mittleren Mikroreaktionsgefäßes 1 über den Auslaßkanal 4 unter Bildung einer Auslaßöffnung 5 in der dünnen Schicht 23 abgegeben werden (Figur 7c).

Die Mikroreaktionsgefäße 1, 10a, 10b können lösbar, beispielsweise mit Hilfe von Steckelementen in der Art von Nut und Feder, miteinander verbunden sein. Die Mikroreaktionsgefäße 1, 10a, 10b können auch unlösbar miteinander verbunden sein oder als einstückiger Formenkörper, vorzugsweise aus einem Kunststoff, hergestellt sein.

In den Figuren 8 bis 11b sind Mikroreaktionsgefäße und deren Anordnungen dargestellt, bei denen eine Auslaßöffnung durch lokale Wärmezufuhr, hier in Form elektrischer Energie, erzeugbar ist.

In der Figur 8 ist ein Mikroreaktionsgefäß 1 im Querschnitt von der Seite dargestellt, dessen Unterseite 21 des Bodens einen mit elektrischen Zuführungen 41a, 41b verbundenen Heizwiderstand 40 aufweist. Der Heizwiderstand 40 befindet sich im Bereich des Auslaßkanals 4, der an einer dünnen Schicht 23 mündet. Bei Stromdurchfluß erwärmt der Heizwiderstand diese dünne Schicht, die je nach verwendetem Material an dieser Stelle

aufreißt, schmilzt oder sich zersetzt. Dies kann durch einen Gasdruckstoß unterstützt werden, der gleichzeitig zumindest einen Teil der sich in der Reaktionskammer 3 befindenden Flüssigkeit durch den Auslaßkanal 4 und die hier nicht dargestellte Auslaßöffnung herausdrückt. Die Unterseite dieses Mikroreaktionsgefäßes ist in Figur 9a dargestellt. Der Heizwiderstand 40 kann aus dem gleichen Material wie die Zuführungen 41a, 41b, beispielsweise mittels Dünnschichttechnik, hergestellt sein. Durch eine Verringerung des Querschnitts gegenüber den Zuführungen 41a, 41b wird ein höherer Widerstand erzielt.

Eine andere Ausgestaltung des elektrischen Heizwiderstands 40, in der Form zweier einen mittleren Bereich umgebenden Halbkreise, ist in Figur 9b dargestellt. In diesem mittleren Bereich, in dem bei Erwärmung die höchsten Temperaturen erzielt werden, liegt die zu erzeugende Auslaßöffnung.

In Figur 9c sind die elektrischen Zuführungen als zwei Elektroden 43a, 43b ausgestaltet, die durch ihre Beabstandung eine elektrische Funkenstrecke 42 bilden. Bei einer ausreichend hohen Spannung findet zwischen den sich gegenüberliegenden Elektroden 43a und 43b eine elektrische Entladung statt, wodurch der Boden im Bereich des Spalts 42 lokal erhitzt wird.

Eine weitere Variante zweier beabstandeter, eine Funkenstrecke 42 bildender Elektroden 43a, 43b ist in Figur 10 dargestellt. Im Gegensatz zum Ausführungsbeispiel nach Figur 9c sind hier die Elektroden im Boden des Mikroreaktionsgefäßes angeordnet. Hierdurch ist eine gezielte Erhitzung des Materials im Bereich der zu erzeugenden Auslaßöffnung möglich.

In den Figuren 11a und 11b ist eine Anordnung von 3x3 Mikroreaktionsgefäßen dargestellt, deren Auslaßöffnungen mittels lokaler Wärmezufuhr durch elektrische Energie erzeugbar sind. Figur 11b, in der die Lage der Reaktionskammern 3 durch unterbrochene Kreise angedeutet ist, zeigt die Anordnung mit Blick auf die Unterseite 21. Auf der Unterseite 21 sind die elektrischen Zuführungen 44a, 44b, ... erkennbar, die die elektrischen Heizwiderstände 40 mit den seitlich angeordneten elektrischen Kontakten 45 verbinden. Diese Anordnung erlaubt mittels einer hier nicht gezeigten elektrischen Ansteuereinheit jeden einzelnen Heizwiderstand elektrisch anzusteuern und somit gezielt einzelne Auslaßöffnungen zu erzeugen.

Bezugszeichen

1	Mikroreaktionsgefäß
2	Einfüllöffnung
3	Reaktionskammer
4	Auslaßkanal
5	Auslaßöffnung
6	Wand
7	seitlicher Verbindungskanal
9	seitlicher Verbindungskanal
10a, 10b	Mikroreaktionsgefäß
11a, 11b	Einfüllöffnung
12a, 12b	Reaktionskammer
13	seitlicher Verbindungskanal
14	seitlicher Verbindungskanal
20	Oberseite des Bodens
21	Unterseite des Bodens
22	Pfropfen
23	dünne Schicht
24	Einkerbung
25	Einschnitt
26	mittlerer Bereich
30	Anordnung von Mikroreaktionsgefäßen
31	Anordnung von fluidisch untereinander verbundenen Mikroreaktionsgefäßen
32	Anordnung von Mikroreaktionsgefäßen mit elektrischen Heizelementen
40	elektrischer Heizwiderstand
41a, 41b	elektrische Zuführung
42	Spalt
43a, 43b	Elektrode
44a, 44b	elektrische Zuführung
45	elektrische Anschlußkontakte

Patentansprüche

1. Mikroreaktionsgefäß (1) mit mindestens einer Einfüllöffnung (2) und einer Reaktionskammer (3), dessen Boden derart ausgebildet ist, daß durch Einwirken einer äußeren Kraft oder/ und durch lokale Wärmezufuhr mindestens eine Auslaßöffnung (5) erzeugbar ist.
2. Mikroreaktionsgefäß nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Auslaßöffnung (5) durch einen über die Einfüllöffnung (2) eingeleiteten Gasdruckstoß erzeugbar ist.
3. Mikroreaktionsgefäß nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Mikroreaktionsgefäß (1) mindestens einen Auslaßkanal (4) aufweist, der zumindest teilweise mit einem als Pfropfen (22) dienenden Material verschlossen ist.
4. Mikroreaktionsgefäß nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Mikroreaktionsgefäß (1) mindestens einen Auslaßkanal (4) aufweist, der zur Unterseite (21) des Bodens des Mikroreaktionsgefäßes mit einer dünnen Schicht (23) abgedeckt ist.
5. Mikroreaktionsgefäß nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die dünne Schicht (23) die gesamte Unterseite (21) des Bodens des Mikroreaktionsgefäßes (1) bedeckt.
6. Mikroreaktionsgefäß nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die dünne Schicht (23) einstückiger Bestandteil zumindest des Bodens des Mikroreaktionsgefäßes (1) ist.

7. Mikroreaktionsgefäß nach einem der Ansprüche 4 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die dünne Schicht (23) eine Dicke von weniger als 100 μm , vorzugsweise weniger als 10 μm , aufweist.
8. Mikroreaktionsgefäß nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberseite (20) und/ oder die Unterseite (21) des Bodens eine oder mehrere, die Lage der Auslaßöffnung (5) vorgebende Sollbruchstellen (24) aufweist.
9. Mikroreaktionsgefäß nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Boden an der Stelle der zu bildenden Auslaßöffnung (5) mindestens einen den Boden von der Unterseite (21) bis zur Oberseite (20) zumindest teilweise durchtrennenden Einschnitt (25) aufweist.
10. Mikroreaktionsgefäß nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß das Mikroreaktionsgefäß (1) im Bereich der zu erzeugenden Auslaßöffnung zwei auf der Unterseite (21) des Bodens oder im Boden angeordnete, zueinander beabstandete, eine elektrische Funkenstrecke (42) bildende Elektroden (43a, 43b) aufweist.
11. Mikroreaktionsgefäß nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß das Mikroreaktionsgefäß (1) im Bereich der zu erzeugenden Auslaßöffnung mindestens einen auf der Unterseite (21) des Bodens oder im Boden angeordneten elektrischen Heizwiderstand (40) aufweist, wobei der elektrische Heizwiderstand mit elektrischen Zuführungen (41a, 41b) verbunden ist.
12. Mikroreaktionsgefäß nach einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Einfüllöffnung (2) einen Durchmesser von 100 μm bis 2 mm aufweist.

13. Mikroreaktionsgefäß nach einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktionskammer (3) ein Volumen von 1 µl bis 500 µl aufweist.
14. Mikroreaktionsgefäß nach einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sich in der Reaktionskammer (3) oder zwischen der Reaktionskammer (3) und der zu erzeugenden Auslaßöffnung (5) ein Sieb oder ein Filter befindet.
15. Mikroreaktionsgefäß nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Mikroreaktionsgefäß (1) Verbindungselemente aufweist, mittels derer Mikroreaktionsgefäße seitlich miteinander verbindbar sind.
16. Mikroreaktionsgefäß nach einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Mikroreaktionsgefäß ein einstückiger Formenkörper aus Kunststoff ist.
17. Anordnung (30) von mehreren Mikroreaktionsgefäßen (1) nach einem der Ansprüche 1 bis 16 nebeneinander in einer Reihe oder in Zeilen und Spalten in Form einer Matrix.
18. Anordnung (30) nach Anspruch 17, gekennzeichnet durch in der Art einer Mikrotiterplatte angeordnete Mikroreaktionsgefäße (1).
19. Anordnung nach Anspruch 17 oder 18, dadurch gekennzeichnet, daß die Anordnung (30) einzelne Mikroreaktionsgefäße (1) oder Anordnungen von Mikroreaktionsgefäßen (1) umfaßt, die lösbar oder unlösbar miteinander verbunden sind.

20. Anordnung nach Anspruch 17 oder 18, dadurch gekennzeichnet, daß die Mikroreaktionsgefäße (1) einstückiger Bestandteil der Anordnung (30) sind.
21. Anordnung (32) nach einem der Ansprüche 17 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß die Anordnung im Bereich der zu erzeugenden Auslaßöffnungen auf der Unterseite (21) des Bodens oder im Boden angeordnete elektrische Heizwiderstände (40) oder zueinander beabstandete, jeweils eine elektrische Funkenstrecke (42) bildende Elektroden (43a, 43b) aufweist, wobei die elektrischen Heizwiderstände bzw. die Elektroden über elektrische Zuführungen (44a, 44b, ...) mit an der Anordnung (32) angeordneten elektrischen Anschlußkontakten (45) verbunden sind.
22. Anordnung (31) von mindestens einem Mikroreaktionsgefäß (1) nach einem der Ansprüche 1 bis 16 und mindestens einem weiteren Mikroreaktionsgefäß (10a, 10b), das eine Einfüllöffnung (11a, 11b) und eine Reaktionskammer (12a, 12b) aufweist, dadurch gekennzeichnet, daß das erfindungsgemäße Mikroreaktionsgefäß (1) und das weitere Mikroreaktionsgefäß (10a, 10b) jeweils mindestens einen seitlichen Verbindungskanal (7, 9, 13, 14) aufweisen, über den die mindestens zwei Mikroreaktionsgefäße (1, 10a, 10b) fluidisch untereinander verbunden sind.
23. Verfahren zur Abgabe einer Flüssigkeit aus einem Mikroreaktionsgefäß oder einer Anordnung von Mikroreaktionsgefäßen, bei dem mindestens eine Auslaßöffnung durch Einwirken einer äußeren Kraft oder/ und durch lokale Wärmezufuhr erzeugt wird.

24. Verfahren nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß durch einen Gasdruckstoß die Auslaßöffnung erzeugt und die Flüssigkeit zumindest teilweise abgegeben wird.
25. Verfahren nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß im Bereich der zu erzeugenden Auslaßöffnung eine dünne Kunststoffschicht durch lokale Wärmezufuhr erweicht, geschmolzen oder zerstört wird.
26. Verfahren nach Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, daß durch eine elektrische Widerstandsheizung oder eine elektrische Entladung lokal Wärme zugeführt wird.

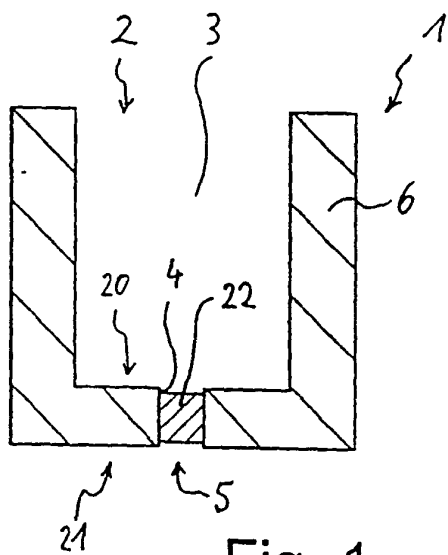


Fig. 1

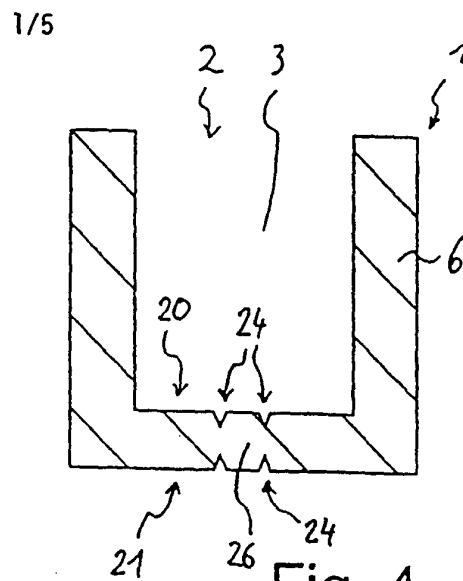


Fig. 4

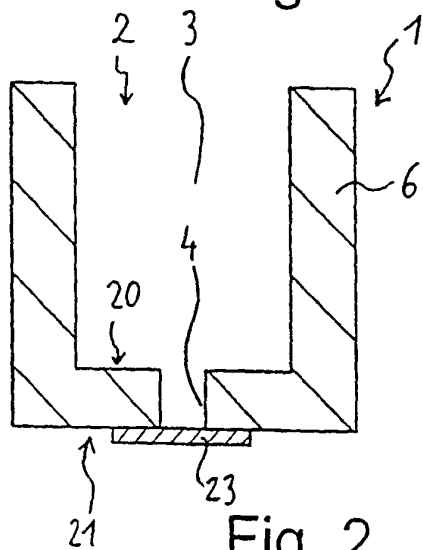


Fig. 2

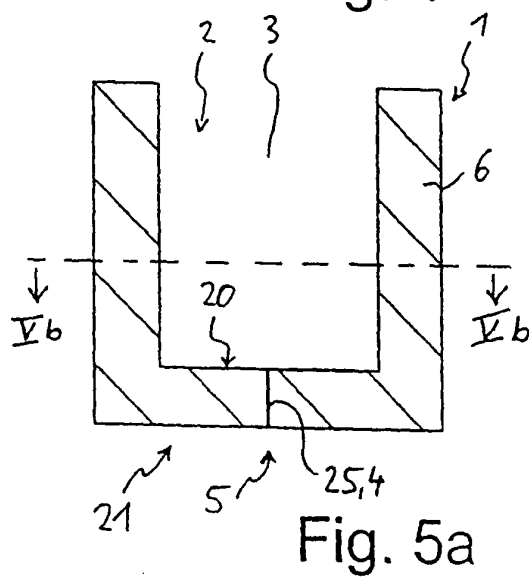


Fig. 5a

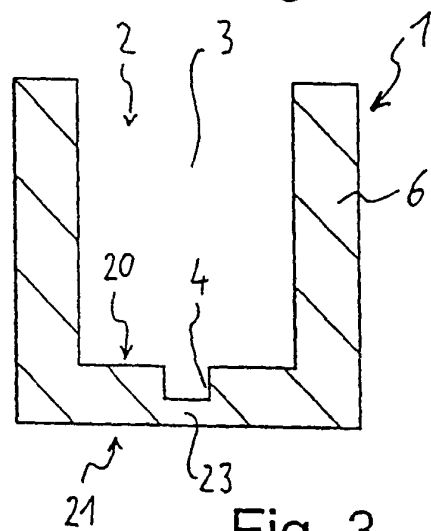


Fig. 3

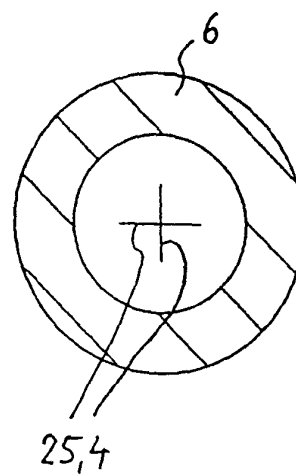


Fig. 5b

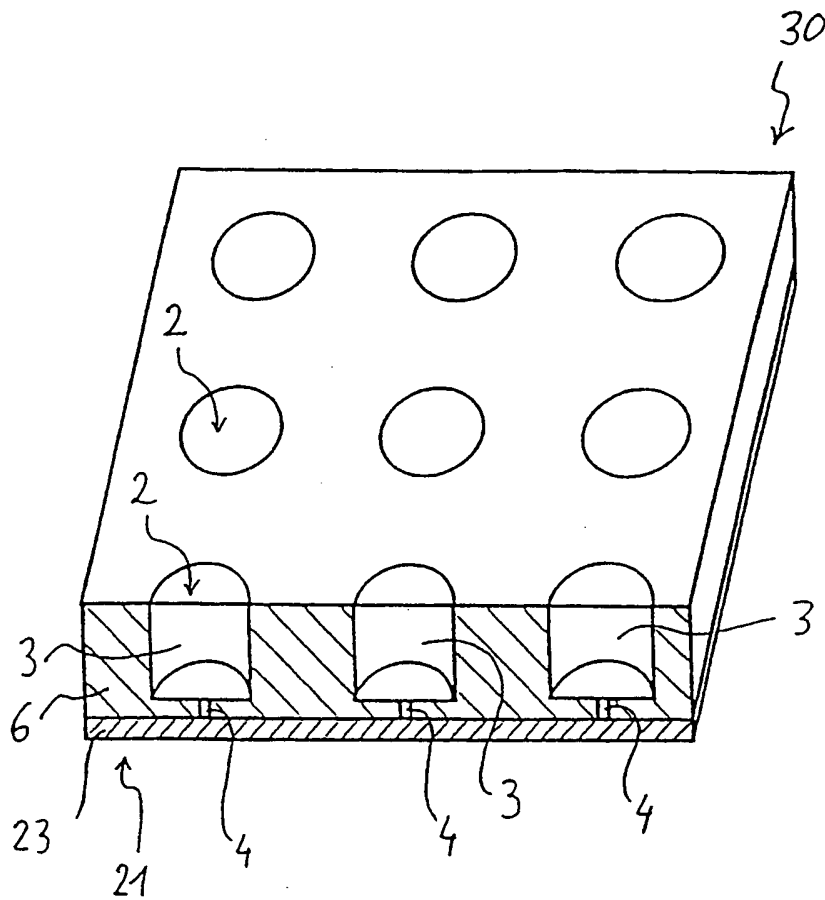
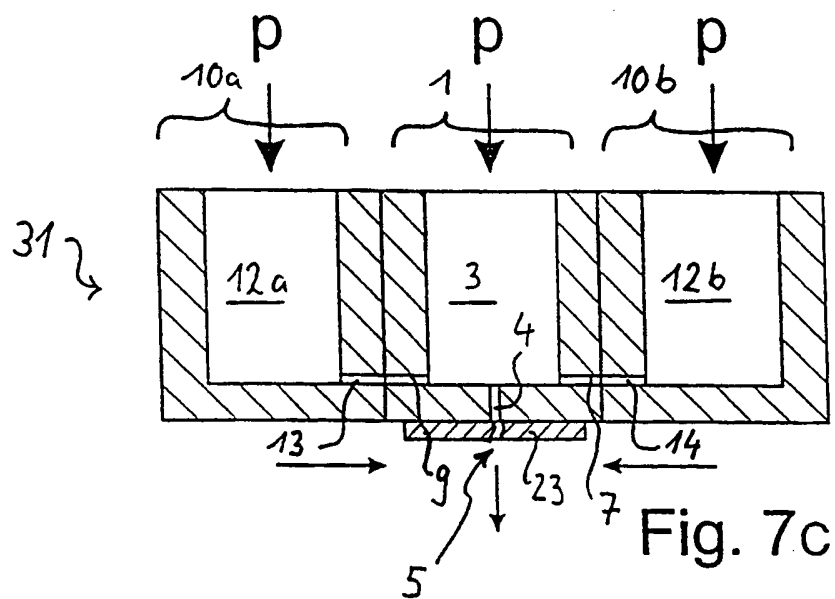
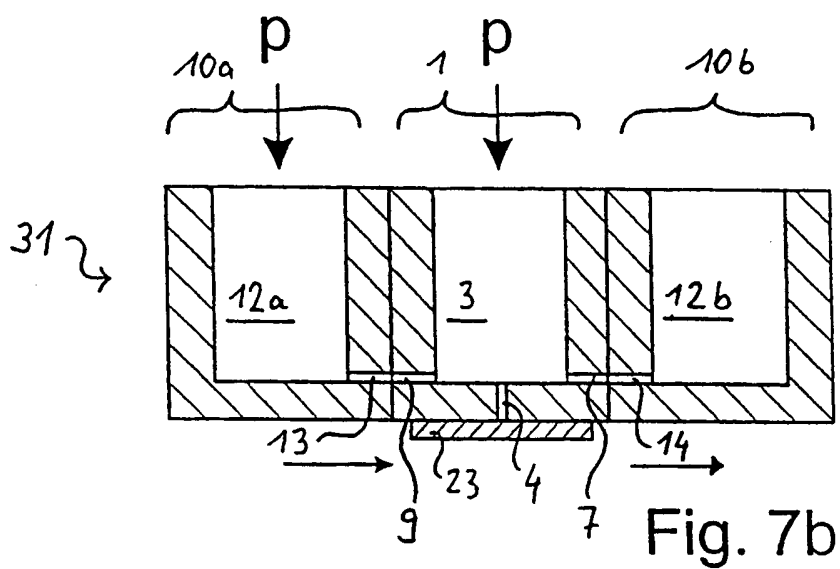
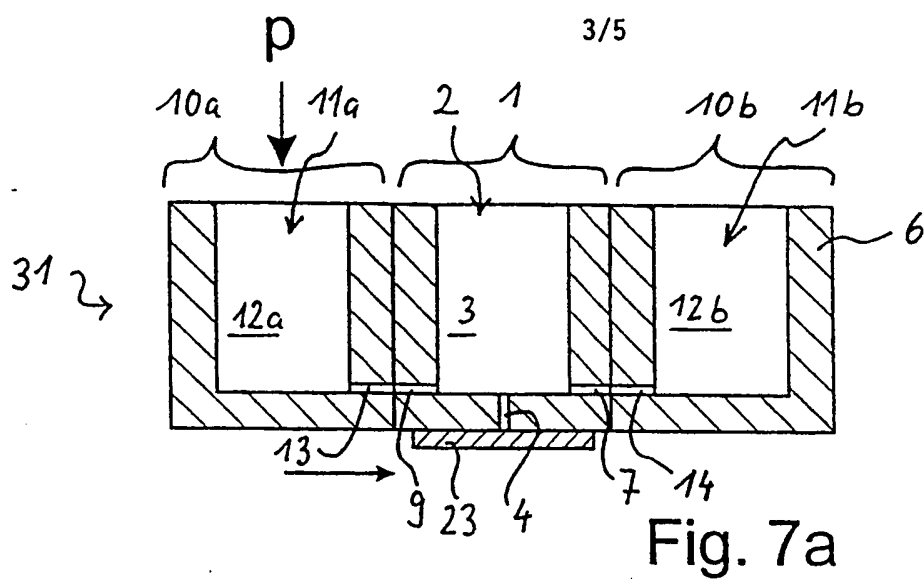


Fig. 6

3/5



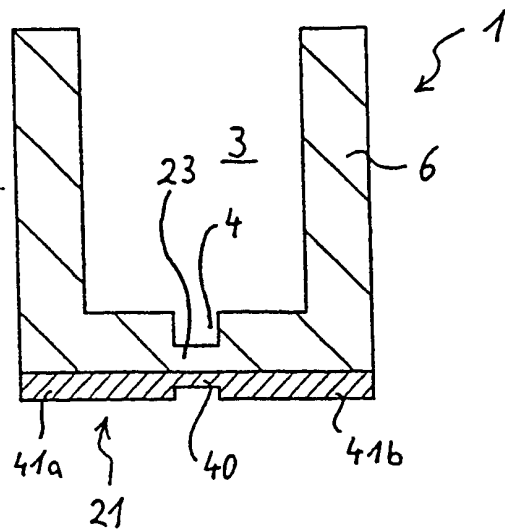


Fig. 8

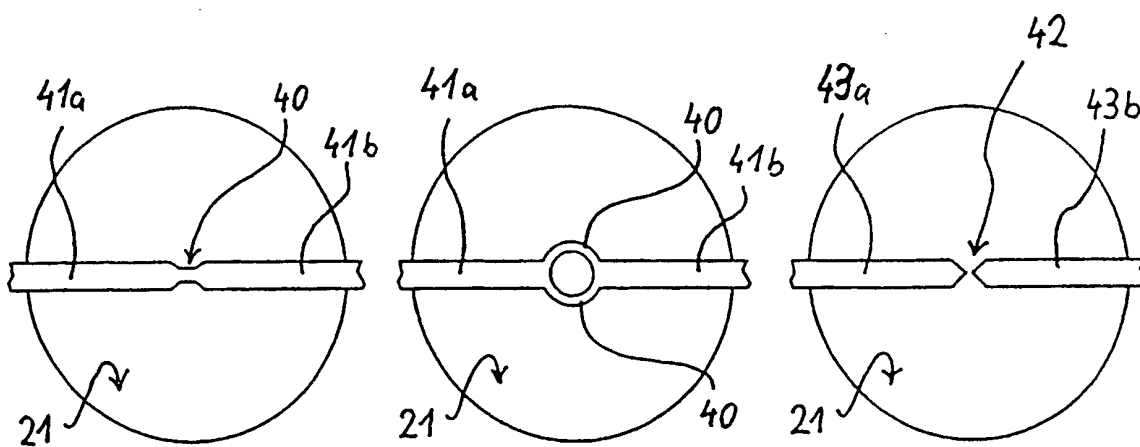


Fig. 9a

Fig. 9b

Fig. 9c

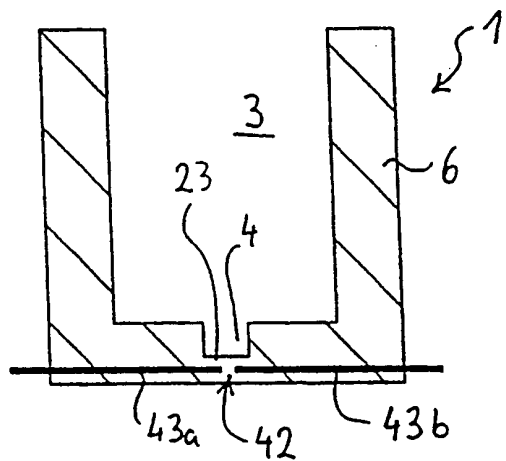
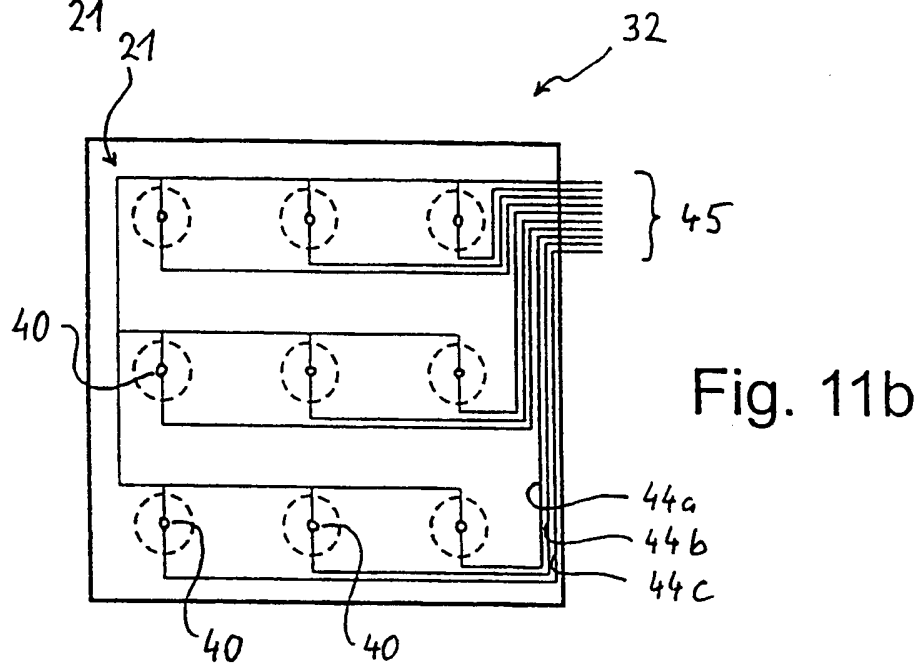
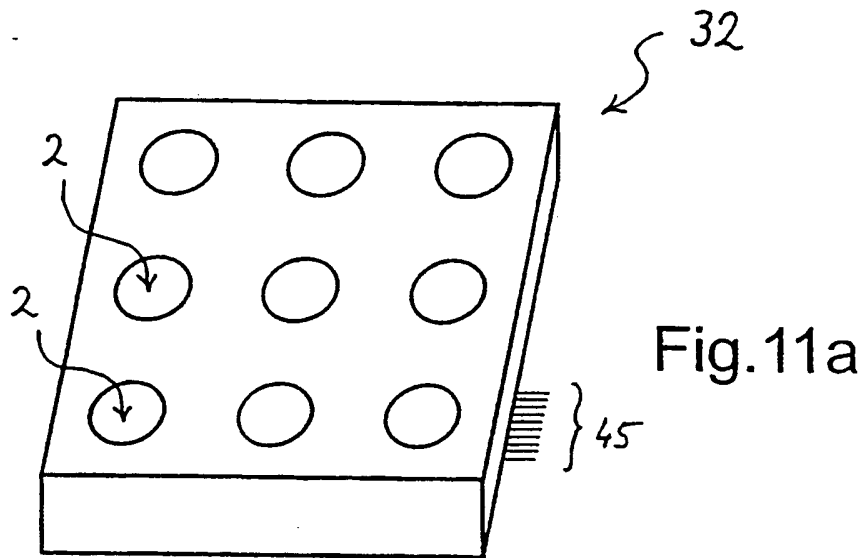


Fig. 10



A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 B01L3/00

According to International Patent Classification(IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 B01L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 329 120 A (RMS LAB INC ;DIFCO LAB (US)) 23 August 1989 see abstract; figures 1-3 see column 2, line 5 - column 2, line 36 see column 5, line 6 - column 6, line 22	1-3, 15-20, 23,24
Y		4-7,11, 13,14, 21,25,26 12
A	---	
Y	US 4 198 135 A (ERLICHMAN IRVING) 15 April 1980 see abstract; figures 2-4 see column 5, line 1 - column 6, line 17	4-7,11, 21,25,26
A	---	1,10,23
	--- -/--	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 November 1998

Date of mailing of the international search report

01/12/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Runser, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 98/03953

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 97 15394 A (BAINS WILLIAM ARTHUR ;HOZEGO PETER JOHN (GB); SMITHKLINE BEECHAM) 1 May 1997 cited in the application see abstract; figures 1,2 see page 3, line 12 - page 3, line 15 ---	13,14
A	US 4 642 220 A (BJOERKMAN RENE) 10 February 1987 see abstract; figure 1 see column 2, line 10 - column 2, line 37 ---	22
A	WO 92 02303 A (PHARMACIA LKB BIOTECH) 20 February 1992 cited in the application see the whole document -----	1-26

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/03953

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0329120 A	23-08-1989	US 5035866 A	30-07-1991
		US 4985631 A	15-01-1991
		AT 132970 T	15-01-1996
		DE 68925370 D	22-02-1996
		DE 68925370 T	14-11-1996
		US 5772967 A	30-06-1991
		US 5159197 A	27-10-1992
US 4198135 A	15-04-1980	KEINE	
WO 9715394 A	01-05-1997	EP 0862497 A	09-09-1998
US 4642220 A	10-02-1900	EP 0076300 A	13-04-1983
		JP 58500538 T	07-04-1983
		SE 8102316 A	11-10-1982
		WO 8203690 A	28-10-1982
WO 9202303 A	20-02-1992	AT 131746 T	15-01-1996
		DE 69115674 D	01-02-1996
		DE 69115674 T	01-08-1996
		EP 0495066 A	22-07-1992
		JP 5502105 T	15-04-1993
		US 5273718 A	28-12-1993

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In nationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/03953

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 B01L3/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 B01L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 329 120 A (RMS LAB INC ; DIFCO LAB (US)) 23. August 1989 siehe Zusammenfassung; Abbildungen 1-3 siehe Spalte 2, Zeile 5 - Spalte 2, Zeile 36 siehe Spalte 5, Zeile 6 - Spalte 6, Zeile 22	1-3, 15-20, 23, 24
Y		4-7, 11, 13, 14, 21, 25, 26
A		12

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

24. November 1998

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

01/12/1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Runser, C

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US 4 198 135 A (ERLICHMAN IRVING) 15. April 1980 siehe Zusammenfassung; Abbildungen 2-4 siehe Spalte 5, Zeile 1 - Spalte 6, Zeile 17	4-7, 11, 21, 25, 26
A	---	1, 10, 23
Y	WO 97 15394 A (BAINS WILLIAM ARTHUR ;HOZEGO PETER JOHN (GB); SMITHKLINE BEECHAM) 1. Mai 1997 in der Anmeldung erwähnt siehe Zusammenfassung; Abbildungen 1, 2 siehe Seite 3, Zeile 12 - Seite 3, Zeile 15	13, 14
A	---	
A	US 4 642 220 A (BJOERKMAN RUNE) 10. Februar 1987 siehe Zusammenfassung; Abbildung 1 siehe Spalte 2, Zeile 10 - Spalte 2, Zeile 37	22
A	---	
A	WO 92 02303 A (PHARMACIA LKB BIOTECH) 20. Februar 1992 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument -----	1-26